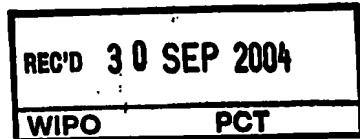


日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

08. 9. 2004



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月11日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-273176
[ST. 10/C]: [JP2003-273176]

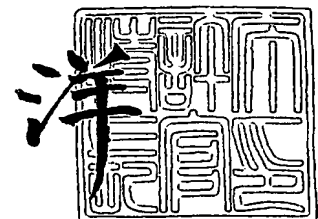
出 願 人
Applicant(s): 旭化成ケミカルズ株式会社
三和澱粉工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 X1030779
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C08B 30/00
【発明者】
 【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 6 丁目 4 1 0 0 番地 旭化成株式会社内
 【氏名】 大生 和博
【発明者】
 【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 6 丁目 4 1 0 0 番地 旭化成株式会社内
 【氏名】 伊吹 一郎
【発明者】
 【住所又は居所】 奈良県橿原市雲梯町 5 9 4 番地 三和澱粉工業株式会社内
 【氏名】 砂子 道弘
【発明者】
 【住所又は居所】 奈良県橿原市雲梯町 5 9 4 番地 三和澱粉工業株式会社内
 【氏名】 高原 純一
【特許出願人】
 【識別番号】 000000033
 【氏名又は名称】 旭化成株式会社
【特許出願人】
 【識別番号】 591173213
 【氏名又は名称】 三和澱粉工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100116713
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 酒井 正己
【選任した代理人】
 【識別番号】 100094709
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 加々美 紀雄
【選任した代理人】
 【識別番号】 100117145
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小松 純
【選任した代理人】
 【識別番号】 100078994
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小松 秀岳
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 165251
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0102570

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

保水量が 7 0 0 % 以上、崩壊時間が 3 時間以上、ゲル押込み荷重が 4 0 0 g 以上である徐放性澱粉粉末。

【請求項 2】

請求項 1 記載の徐放性澱粉粉末と 1 種以上の活性成分を含む組成物。

【請求項 3】

澱粉質原料を水存在下加熱することにより、外殻薄膜構造を有する粒子を含み膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量が 2 0 ～ 9 0 % の範囲にある澱粉乳液を形成し、これを乾燥することを特徴とする請求項 1 記載の澱粉粉末の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】徐放性澱粉粉末

【技術分野】

【0001】

本発明は澱粉粉末と1種以上の活性成分を含む組成物、該澱粉粉末の製造方法に関する。より詳細には、医薬、農薬、肥料、飼料、食品、工業、化粧品等の用途において、活性成分の濃度コントロールを目的とする徐放性基剤としての澱粉粉末に関する。

【背景技術】

【0002】

徐放性を示す組成物の例として、例えば医薬用途における徐放性固形製剤がある。徐放性固形製剤は活性成分の血中濃度をコントロールすることにより、投与回数が減少し服用性が改善できること、生体内の消失半減期の短い活性成分の持続性が改善できること、血中最小濃度と副作用発現濃度幅の狭い活性成分の副作用を低減できること等から有用性の高い製剤である。従来の徐放性固形製剤としては、水との接触によりゲルを形成する親水性高分子を用いて徐放性錠剤とするマトリックス型、もう一つは核粒子に活性成分を被覆し次いでこの表面を徐放化皮膜により被覆し徐放性顆粒とするリザーバー型がある。服用性の観点から、カプセル剤や顆粒剤よりも錠剤が好ましいが、リザーバー型の徐放性錠剤は徐放性顆粒を打錠する際に徐放化皮膜が破壊され活性成分の溶出制御が困難になるという課題があった。

【0003】

一方、マトリックス型徐放性製剤に用いられる徐放性基剤としては親水性高分子としてメチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)等が使用される。これらは低いイオン強度の溶液中では水和による完全なゲル層を形成することにより徐放性が達成され、pHの影響が少なく、溶出の経時安定性が優れる等の利点を有しているものの、中程度以上のイオン強度の溶液中では水和できなくなるためゲル化が抑制され、徐放性を意図した製剤中の活性成分のほとんどが急激に放出されてしまい徐放性を示さなくなるという、いわゆる用量ダンピングの問題があった。用量ダンピングが起こると血中濃度の急激な上昇によって、血中最小濃度と副作用発現濃度幅の狭い活性成分の効力次第では死に至る可能性もある。胃腸管でのイオン強度の値は管の領域、摂取した食物によって変動するため、胃腸管全域において広いイオン強度値の範囲で用量ダンピングを回避できる徐放性基剤が望まれていた。

【0004】

用量ダンピングを回避する手段としては特許文献1にヒドロキシプロピルセルロースやヒドロキシプロピルメチルセルロースの親水性ポリマーと共に前糊化澱粉を併用することが記載されている。しかし該公報で使用されている前糊化澱粉(好適な形態はドラム乾燥したワキシートウモロコシ澱粉)はそれ自体に徐放効果がなく、前糊化澱粉以外の徐放性基剤によりはじめて徐放化が達成されるものであった。また、前糊化澱粉は徐放性基剤を補助する効果しかないことから基剤と助剤の両方が必要で、添加剤量が多く必要となり製剤が大型化するという問題があった。

【0005】

医薬、農薬、肥料、飼料、食品、工業、化粧品等の分野で用いられる澱粉としては、アルファー化澱粉、部分アルファー化澱粉、架橋澱粉等があるが、主として医薬分野においては崩壊剤用途で使用されている。

【0006】

特許文献2～11に記載された澱粉は全て崩壊が速いものであり徐放性を全く発現しないものであった。特許文献2の変性澱粉は膨潤度が2.5～12と小さく30分で崩壊すること、特許文献3のワキシー澱粉は50%添加した錠剤が60秒以内に崩壊すること、特許文献4の表面 α 型の β 型澱粉は17～30%添加した錠剤が2分以内に崩壊すること、特許文献5の1～4%の α 型澱粉が結着した β 型澱粉は17～87%添加した錠剤が20秒以内に崩壊すること、特許文献6の β 型澱粉の表面を5～20% α 化した澱粉は2分

以内に崩壊すること、特許文献7の変性澱粉は10～20%の冷水可溶分であり、64～80%添加した澱粉が20分以内で崩壊すること、特許文献8の加工澱粉は膨潤度が3.0～6.0と小さく、10%添加した澱粉が6分以内で崩壊すること、特許文献9の加工澱粉は冷水可溶分が10重量%未満と小さく、また膨潤容積が3～15ml/gと小さく、保水量が最大で610%と小さいものであって、2分以内に崩壊すること、特許文献10は架橋された低膨潤性澱粉粉末（冷水膨潤性が3～25ml）であり、Starch 1500（本発明比較例6）より崩壊が速いこと、文献11の加工澱粉は膨潤容積が3～15mlと小さく、PCS（本発明比較例5）、Starch 1500（本発明比較例6）で代表される澱粉であることから、澱粉粉末60～100%含有する澱粉が3時間以上崩壊しない本発明の澱粉とは本質的に異なっている。

【0007】

また一方、増粘剤、養鰻飼料などとして食品用途で主として用いられているアルファ化澱粉は、Chem. Pharm. Bull., 35(10) 4346-4350 (1987) に報告されているように α -アミラーゼの存在下で澱粉が形成するゲルが破壊されて徐放性能が低下してしまうという問題があった。またイオン強度が高いと徐放性を失うという欠点を有していた。

【0008】

【特許文献1】特表2002-541090号公報

【特許文献2】特公昭46-21471号公報

【特許文献3】特開昭48-68726号公報

【特許文献4】特公昭53-3725号公報

【特許文献5】特公昭62-7201号公報

【特許文献6】特公昭58-27774号公報

【特許文献7】特公昭56-11689号公報

【特許文献8】特開昭58-32828号公報

【特許文献9】特公昭59-47600号公報

【特許文献10】特公昭63-7531号公報

【特許文献11】特開平6-100602号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、医薬、農薬、肥料、飼料、食品、工業、化粧品等の用途において、活性成分の濃度コントロールを目的とする徐放性基剤としての澱粉粉末であって、主として医薬用途における徐放性製剤を製するに十分な徐放能を有し、pH安定性、経時安定性を確保した使用しやすい徐放性基剤であって、イオン強度の影響を受けないため用量ダンピングの問題がなく、例えば胃腸管全域に渡り正確な活性成分の制御が可能な新規な澱粉系の徐放性基剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、澱粉粉末の保水性、崩壊性、ゲル特性について鋭意検討を重ねた結果、十分な徐放能、pH安定性、経時安定性を兼ね備え、イオン強度の影響を受けないため用量ダンピングを起こさない澱粉粉末を見出し、本発明を完成するに至った。即ち本発明は、下記の通りである。

【0011】

(1) 保水量が700%以上、崩壊時間が3時間以上、ゲル押込み荷重が400g以上である徐放性澱粉粉末、

(2) 前記(1)記載の徐放性澱粉粉末と1種以上の活性成分を含む組成物、

(3) 澱粉質原料を水存在下加熱することにより、外殻薄膜構造を有する粒子を含み膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量が20～90%の範囲にある澱粉乳液を形成し、これを乾燥する前記(1)記載の澱粉粉末の製造方法。

【発明の効果】**【0012】**

本発明は、従来の天然加工澱粉には見られない α -アミラーゼに対する高い抵抗性により十分な徐放性を有し、pH安定性、経時安定性に優れることに加えて、イオン強度の影響を受けないため、従来の徐放性基剤で問題となっていた用量ダンピングの問題を生じることなく、正確な活性成分の制御が可能な新規澱粉粉末である。

【発明を実施するための最良の形態】**【0013】**

以下本発明について詳細に説明する。

本発明の澱粉粉末は、保水量が700%以上である必要がある。保水量とは乾燥した澱粉粉末1gを純水に分散し遠心分離(2000G、10分)後、澱粉が保持する純水量で定義する。保水量が700%未満であると澱粉粉末が水和してゲルを形成せずに錠剤が崩壊してしまうか、ゲル層を形成しても活性成分の拡散が速くなって十分な徐放性を発現し得ない。保水量が高いとほどゲル形成能が高くなり、高いイオン強度下でもゲルが破壊されないのが好ましいが、最大値は澱粉原料の特性に依存しせいぜい3000%までである。好ましくは1000%~3000%である。

【0014】

また本発明の澱粉粉末は崩壊時間が3時間以上である必要がある。崩壊時間とは澱粉粉末0.2gを50MPaで圧縮して得られる直径0.8cmの円柱状成型体の試験液中での崩壊時間で定義し、試験液は第14改正日本薬局方204ページに記載の第2液(pH6.8)であり、崩壊試験は第14改正日本薬局方の崩壊試験法に準じ、補助盤を使用しで行う。崩壊時間が3時間未満であると十分な徐放性が得られない。所望の徐放性の程度に応じて上限値は決まるがせいぜい240時間程度である。

【0015】

さらに本発明の澱粉粉末は、ゲル押込み荷重が400g以上である必要がある。ゲル押込み荷重とは、澱粉粉末0.5gを50MPaで圧縮して得られる直径1.13cmの円柱状成型体を純水中に4時間浸漬しゲル化させた後、0.1mm/secの速度で3mm円柱状のアダプターを押込んだ時の最大荷重と定義する。最大荷重とはゲル層の破断がある場合は破断時の荷重値、破断がない場合はアダプターがゲル化した円柱状成型体に5mm侵入するまでに示した最大の荷重値とする。ゲル押込み荷重が400g未満であると、澱粉粉末が形成するゲル層内での活性成分の拡散が速くなり十分な徐放性を発現しない。ゲル押込み荷重値が高いほど徐放能が高くなり好ましいが、せいぜい3000g程度である。

【0016】

以下に本発明の澱粉粉末の製造方法について記述する。

本発明の澱粉粉末は、澱粉質原料を水存在下加熱することにより、外殻薄膜構造を有する粒子を含み膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量が20~90%の範囲にある澱粉乳液を形成し、これを乾燥することにより得られる。一例であって制限されるものではないが、例えばアミログラムで最大粘度を示す温度か、その手前の温度で、必要に応じて一定時間保持した後、乾燥することにより得られる。好ましい温度としては60~150℃である。さらに好ましくは90~140℃、特に好ましくは90~130℃である。

【0017】

本発明でいう澱粉質原料とはコメ、モチゴメ、トウモロコシ、モチトウモロコシ、アミロトウモロコシ、モロコシ、コムギ、オオムギ、サトイモ、リョクトウ、バレイショ、ユリ、カタクリ、チューリップ、カンナ、エンドウ、シワエンドウ、クリ、クズ、ヤマノイモ、カンショ、ソラマメ、インゲンマメ、サゴ、タピオカ(キャッサバ)、ワラビ、ハス、ヒシ等の天然澱粉、老化澱粉、架橋澱粉等澱粉質物質を含有するものであれば特に制限しないが、粒子の膨潤性が高く保水量を高く制御しやすいという観点からバレイショが好ましく、また糊化温度が高くなり、粒子の膨潤性が高まるという観点から例えば特開平4

ー130102号公報や特開平7-25902号公報に記載されているような、澱粉質原料を減圧下100℃～130℃で加熱処理する等の湿熱処理を施したものであればさらに良い。原料として、上記のうち1種を使用してもよいし、2種以上を混合したものを使用することも自由である。また澱粉質原料の粒子の大きさは膨潤しやすさの観点から大きいほどよい。

【0018】

本発明でいう外殻薄膜構造とは澱粉質原料が本来有するものであって、一度膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチンが β 化することなどにより形成される薄片状、塊状等の外殻構造とは明確に区別される。澱粉質原料本来の外殻薄膜構造を有する粒子は、加熱温度が高いほど膨潤するため保水性が増し、保水性が増した粒子ほど、水中で膨潤して粒径が大きくなるが、加熱温度が澱粉固有の一定温度以上になると外殻薄膜構造が破壊されてしまう。澱粉粒子は加熱温度を増すにつれてアミロースの溶出とともに外殻薄膜構造を形成するアミロースやアミロペクチンが膨潤し、分子状に分散し、次第に溶解していくためである。澱粉粒子は外殻薄膜構造が破壊される寸前で最も高い保水性を示す。

【0019】

澱粉粉末1gを100cm³の純水に分散させ16時間放置し上下に分かれた下層部分を光学顕微鏡（倍率10倍）で観察する時、本発明の澱粉粉末は澱粉質原料が本来有する外殻薄膜構造が完全に失われることなく存在しているのに対して、 α 化澱粉では何も観察されないか、一度膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチンが β 化することなどにより形成される薄片状、塊状等の外殻構造が観察される。

【0020】

徐放性、 α -アミラーゼに対する耐性、イオン強度に対する耐性を付与するためには膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチンの量が一定範囲内になければならない。膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチンとは、水存在下澱粉質原料を加熱することによりアミロースやアミロペクチンが膨潤あるいは溶解したものであって、光学顕微鏡で形状が認められない、透明～半透明の状態のアミロースやアミロペクチンをいう。この量は澱粉粉末1gを100cm³の純水に分散させ16時間放置し上下に分かれた上層部分の体積と上層30cm³中の固形分から求めることができ（上層部分の体積÷30×上層30cm³中の固形分÷澱粉1gの乾燥重量×100（%））、本発明の澱粉粉末では20～90%の範囲内である。20%未満だと保水性に乏しく徐放性が発現しないため好ましくなく、90%を超えると保水性が低下し、 α -アミラーゼへの抵抗性、徐放能、イオン強度に対する抵抗性が悪化するため好ましくない。

【0021】

膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチン量を上述した範囲に制御した場合には、澱粉粒子の外殻薄膜構造が完全に失われることなく、上記の測定における下層部分にはっきりと観察することができる。

また、澱粉粉末1gを100cm³の純水に分散させ16時間放置し上下に分かれた下層部分の体積は膨潤度と言われる値で、粒子の α 化の程度をある程度反映する。 α 化が不十分でも、十分すぎてもこの値が小さくなるが、本発明の澱粉粉末は3cm³～60cm³程度であり、特に20cm³～50cm³のものが好ましい。

【0022】

主として医薬用途で使用されているアルファ化澱粉、部分アルファ化澱粉は天然澱粉を加熱し糊化させた後、乾燥して得られるが、崩壊性の優れた澱粉を得るためには特公昭59-47600号公報に記載されているように、50℃以上で固有の糊化開始温度を約10℃上回る温度以下（澱粉種によるが90℃未満の温度）で加熱することにより、大部分が外殻薄膜構造を有する粒子であって、膨潤したアミロースやアミロペクチンの溶出が極力抑制されたものになる。これらは外殻薄膜構造を有する粒子はあるものの、水中での膨潤が不十分で十分な保水ができないこと、また膨潤したアミロースやアミロペクチンの量も不十分なため、保水性が不足して徐放性を発現しない。

【0023】

また主として食品用途で使用されるアルファー化澱粉は150℃前後でドラム乾燥する方法や120～160℃で高压下エクストルーダーで押出す方法で製造される。このような方法で得られるアルファー化澱粉は、糊化温度が高すぎるために粒子が膨潤しすぎてしまい、外殻薄膜構造を持つ粒子がほとんど存在せず、膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチンと、それが β 化した、澱粉粒子が本来有する外殻薄膜構造とは異なる薄片状や塊状となった粒子となる。このような α 化しすぎることによって外殻薄膜構造を失い、膨潤したアミロースやアミロペクチンが主成分となった澱粉は、保水量が不十分となって α -アミラーゼ耐性（徐放能）、イオン強度耐性が低下するため好ましくない。

【0024】

乾燥方法は特に制限はないが、例えば、凍結乾燥、噴霧乾燥、ドラム乾燥、棚段乾燥、気流乾燥、真空乾燥及び溶剤置換による乾燥などが挙げられるが、工業的には噴霧乾燥、ドラム乾燥が好ましい。また乾燥時の液濃度は0.5%～40%程度である。0.5%未満では生産性が悪くなり、40%以上では高粘度になり収率が低下して好ましくない。

【0025】

すなわち本発明の澱粉粉末は、外殻薄膜構造を有する粒子を完全に破壊することなく、膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量が20～90%となるように適度に澱粉粒子を膨潤・溶解させることによって初めて、従来のアルファー澱粉、部分アルファー化澱粉にはなかった α -アミラーゼに対する高い抵抗性、イオン強度に対する高い抵抗性が確保でき、十分な徐放性能を付与することに成功したものである。

【0026】

本発明でいう澱粉粉末と1種以上の活性成分を含む組成物は、医薬、農薬、肥料、飼料、食品、工業、化粧品等の分野において、活性成分の濃度コントロールを目的として使用することができる。本発明の組成物中への本発明の澱粉粉末の添加量としては1～99.99%程度である。1%未満では本発明の澱粉粉末の効果が得られず、99.99%以上では十分な量の活性成分が添加できず活性成分の治療効果、効能等が期待できない。通常の使用範囲としては5～95%、好ましくは10～90%程度である。

【0027】

本発明でいう活性成分とは、医薬品薬効成分、農薬成分、肥料成分、飼料成分、食品成分、化粧品成分、色素、香料、金属、セラミックス、触媒、界面活性剤などをいい、粉体状、結晶状、油状、液状、半固形状などいずれの形態でも良く、粉末、細粒、顆粒等の形態は問わない。また溶出制御、苦味低減等の目的でコーティングを施したものであってもよい。活性成分は、それ単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

【0028】

例えば医薬品薬効成分としては、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、眠気防止薬、鎮暈薬、小児鎮痛薬、健胃薬、制酸薬、消化薬、強心薬、不整脈用薬、降圧薬、血管拡張薬、利尿薬、抗潰瘍薬、整腸薬、骨粗鬆症治療薬、鎮咳去痰薬、抗喘息薬、抗菌剤、頻尿改善剤、滋養強壮剤、ビタミン剤など、経口で投与されるものが対象となる。薬効成分は、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0029】

本発明の組成物は、活性成分、本発明の澱粉粉末の他に、必要に応じて崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤等の他の成分を含有することも自由である。また他の成分は希釈剤として使用することも自由である。

【0030】

結合剤としては、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖、トレハロース等の糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール等の糖アルコール類、ゼラチン、プルラン、カラギーナン、ローカストビーンガム、寒天、グルコナンナン、キサンタンガム、タマリンドガム、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム等の水溶性多糖類、結晶セルロース（例えば、旭化成株式会社製、「アビセル」PH-101、PH-101D、PH-101L、PH-102、PH-301、PH-301Z、PH-302、PH-F20、PH-M06、M15、M25、「セオラス」KG-801、K

G-802等)、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等のセルロース類、アルファー化デンプン、デンプン糊等のデンプン類、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子類、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム等の無機化合物類等が挙げられことができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0031】

結合剤として使用できる結晶セルロースとしては、圧縮成形性に優れるものが好ましい。圧縮成形性に優れる結晶セルロースを使用することにより、低打圧で打錠できるため打圧で失活する活性成分の活性維持が可能である、顆粒含有錠とできる、少量添加で硬度を付与できるため、嵩高い活性成分の錠剤化や多種類の活性成分を含む薬剤の錠剤化が可能で、場合によっては小型化できる、液状成分の担持性に優れ、打錠障害を抑制できる等の利点がある。

【0032】

崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、コメデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類、結晶セルロース、粉末セルロース等のセルロース類、クロスボビドン、クロスボビドンコポリマー等の合成高分子等が挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0033】

流動化剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等のケイ素化合物類を挙げることができ、それ単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク等が挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0034】

矯味剤としては、グルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、1-メントール等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

香料としては、オレンジ、バニラ、ストロベリー、ヨーグルト、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、トウヒ油、ハッカ油等の油類、緑茶末等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0035】

着色剤としては、食用赤色3号、食用黄色5号、食用青色1号等の食用色素、銅クロロフィンナトリウム、酸化チタン、リボフラビンなどを挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

甘味剤としては、アスパルテーム、サッカリン、ギリチルリチン酸二カリウム、ステビア、マルトース、マルチトール、水飴、アマチャ末等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0036】

組成物の例としては、医薬品に用いる場合、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、エキス剤、丸剤の固形製剤等が挙げられ、例えば押出造粒、破碎造粒、流動層造粒、高速攪拌造粒、転動流動造粒等の公知の方法により製造できる。医薬品に限らず、菓子、健康食品、食感改良剤、食物繊維強化剤等の食品、固形ファンデーション、浴用剤、動物薬、診断薬、農薬、肥料、セラミックス触媒等に利用されるものであってもよい。

【0037】

組成物の例としては、生産性、服用性、取扱いのよさから、錠剤とするのが好ましい。

錠剤は直接打錠法、乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法、後末法等で得られ、予め圧縮成形した錠剤を内核とする多核錠であってもよいが、コスト、簡便性の観点から直接打錠により得られた錠剤が特に好ましい。

本発明の組成物は1種以上の活性成分と本発明の澱粉粉末を混合し公知の方法で錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などとするという簡便な方法で製剤に徐放性を付与できるため、顆粒や錠剤にコーティング剤をコーティングする等の煩雑な作業、品質一定の製造条件の確保の手間がなくコスト、生産性の観点からも有用である。

【0038】

また本発明の製剤は、味のマスキング、防湿等の目的でコーティングが施されていても良い。コーティング剤としては例えばセルロース系コーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテート等）、アクリルポリマー系コーティング剤（オイドラギットRS、オイドラギットL、オイドラギットNE等）、シュラック、シリコン樹脂等が挙げられ、これらを単独または2つ以上組み合わせ用いても良い。これらのコーティング剤の使用方法是公知の方法を用いることができる。コーティング剤は有機溶媒に溶解しても、水に懸濁させてもよい。水に懸濁させた状態で医薬品活性成分や他の成分とともに造粒することも自由である。

【0039】

また本発明の組成物は、実質的に澱粉が形成するゲル層からの拡散により活性成分を徐放化するものも含まれ、混合、攪拌、造粒、整粒、打錠等の公知の方法で加工できる。実質的には本発明の澱粉粉末を添加することにより、 α -アミラーゼへの抵抗性を増す、徐放能力を高める、イオン強度の高い媒体での徐放能を確保する等の、本発明の澱粉粉末が有している機能を製剤に付与する目的で製剤処方中に本発明の澱粉粉末を添加することであり、本発明の澱粉粉末単独でも他の徐放性基剤と併用していてもよい。例えばHPMC、メチルセルロース、HPC等の徐放性基剤を併用する場合はこれらの徐放性基剤が高イオン強度下で十分な徐放効果が得られないため、本発明の澱粉粉末を併用し製剤化を達成している場合には本発明の澱粉粉末の効果であると見なせる。

【0040】

以下実施例により本発明を詳細に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。なお、実施例、比較例における各物性の測定方法は以下の通りである。

(1) 保水量 (%)

乾燥した澱粉粉末 W_0 g (約1g) を、約15mlの純水が入った50ml遠沈管へ少しずつ入れ、かき混ぜながら透明～半透明になるまで純水に分散させる。50ml沈降管の7割程度になるよう純水を追加して遠心分離(2000G、10分)する。遠心分離終了後すぐに分離した上層を切り捨てた後、下層に残る重量 W (澱粉+澱粉が保持する純水量) から下式により求める。

$$\text{保水量 (\%)} = 100 \times (W - W_0) / W_0$$

【0041】

(2) 崩壊時間 (hr)

澱粉粉末0.2gを50MPaで圧縮して得られる直径0.8cmの円柱状成型体の試験液中での崩壊時間で定義され、試験液は第14改正日本薬局方204ページに記載の第2液(pH6.8)であり、崩壊試験は第14改正日本薬局方の崩壊試験法に準じ、補助盤を使用して行う。

(3) ゲル押込み荷重 (g)

澱粉粉末0.5gを50MPaで圧縮して得られる直径1.13cmの円柱状成型体を純水中に4時間浸漬しゲル化させた後、0.1mm/secの速度で3mm円柱状のアダプターを押込んだ時の最大荷重と定義する。最大荷重とはゲル層の破断があれば破断時の、破断がなければアダプターがゲル化した円柱状成型体に5mm侵入するまでに示した最大の荷重値とする。

【0042】

(4) 膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量 (%)

乾燥した澱粉粉末約 1 g を 100 cm^3 の純水に分散させ 16 時間放置し上下に分かれた上層部分の体積と上層 30 cm^3 中の固形分の重量百分率を求め、下式により算出する。

$$\text{膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量 (\%)} = \frac{\text{上層部分の体積} \div 30 \times \text{上層 } 30\text{ cm}^3 \text{ 中の固形分} \div \text{澱粉粉末の乾燥重量} \times 100}{100} (\%)$$

【0043】

(5) 膨潤度 (cm^3/g)

乾燥した澱粉粉末約 1 g を 100 cm^3 の純水に分散させ 16 時間放置し上下に分かれた下層部分の体積 V から下式より算出する。

$$\text{膨潤度 } (\text{cm}^3/\text{g}) = V / \text{澱粉粉末の乾燥重量}$$

(6) 外殻薄膜構造

澱粉粉末 1 g を 100 cm^3 の純水に分散させ 16 時間放置し上下に分かれた下層部分を光学顕微鏡 (倍率 10 倍) で観察する。本発明の澱粉粉末は澱粉質原料が本来有する外殻薄膜構造が完全に失われることなく存在しているのに対して、 α 化澱粉では何も観察されないか、一度膨潤・溶解したアミロースやアミロペクチンが β 化することなどにより形成される薄片状、塊状等の外殻構造が観察される。

【実施例 1】

【0044】

バレイショ澱粉をステンレスバット ($50\text{ cm} \times 25\text{ cm}$) 中に層厚 5 cm で充填して耐圧容器内で 5 分減圧 (600 mmHg) 後、加圧蒸気 (120°C) にて 20 分処理したものを原料とし、固形分濃度 5% の澱粉乳液を調製した。この澱粉乳液をジャケット付攪拌槽 (4 L) で 95°C 、45 分加熱し糊化した後、 60°C 温水で 2 倍に希釈し、 60°C で保温しながら、流量 8.3 L/h で連続して噴霧乾燥して澱粉粉末 A を得た。アセトアミノフェン (AAP) / 澱粉粉末 A / 結晶セルロース「セオラス」KG-802 ($10/60/30$) の処方粉末 0.2 g を 60 MPa で静圧プレスにて圧縮し直径 0.8 cm の円柱状成型体とし、溶出試験を行った。試験液は日本薬局方記載の第 I 液 ($\text{pH } 1.2$)、第 II 液 ($\text{pH } 6.8$ 、イオン強度 0.14)、McIlvaine 液 ($\text{pH } 7.2$ 、イオン強度 0.39) を使用しいずれの溶液にも α -アミラーゼを $5\text{ }\mu\text{m/cm}^3$ 添加して行った。

【0045】

澱粉粉末の物性を表 1 に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表 2 に示す。また円柱状成型体を 40°C 、75% RH で 2 週間密栓して保存したものについて同様に溶出試験した結果を表 3 に示す。

澱粉粉末 A を添加した成型体は、従来汎用されている徐放性基剤と同等の徐放性能を示し、かつ pH 依存性やイオン強度の影響がないことに加えて経時安定性が良好で優れた製剤であることがわかる。

【実施例 2】

【0046】

バレイショ澱粉をステンレスバット ($50\text{ cm} \times 25\text{ cm}$) 中に層厚 5 cm で充填して耐圧容器内で 5 分減圧 (600 mmHg) 後、加圧蒸気 (120°C) にて 20 分処理したものを原料とし、固形分濃度 5% の澱粉乳液を調製した。この澱粉乳液を 20 L/h でジェットクーラーで加熱、糊化 (出口温度 105°C) させ、3 L 容積の滞留管 (85°C) を連続的に通した後噴霧乾燥して澱粉粉末 B を得た。滞留時間は 9 分であった。

澱粉粉末 A を B とする以外は実施例 1 と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。澱粉粉末の物性を表 1 に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表 2 に示す。

澱粉粉末 B を添加した成型体は、従来汎用されている徐放性基剤と同等の徐放性能を示し、かつ pH 依存性やイオン強度の影響がなく優れた製剤であることがわかる。

【実施例 3】

【0047】

バレイショ澱粉をステンレスバット（50cm×25cm）中に層厚5cmで充填して耐圧容器内で5分減圧（600mmHg）後、加圧蒸気（120℃）にて20分処理したものを原料とし、固形分濃度5%の澱粉乳液を調製した。この澱粉乳液を20L/hrでジェットクーラーで加熱、糊化（出口温度120℃）させ、3L容積の滞留管（120℃）を連続的に通した後噴霧乾燥して澱粉粉末Cを得た。滞留時間は9分であった。

澱粉粉末AをCとする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。澱粉粉末の物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

澱粉粉末Cを添加した成型体は、従来汎用されている徐放性基剤と同等の徐放性能を示し、かつpH依存性やイオン強度の影響がなく優れた製剤であることがわかる。

【0048】

比較例1

澱粉粉末Aを市販バレイショ α 化澱粉（マツノリンM、松谷化学製）とする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。市販バレイショ α 化澱粉の物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

市販バレイショ α 化澱粉では崩壊時間は3hr以上であるものの、保水量が低く、ゲル押込み荷重も低いため十分な徐放能が得られず、高いpH、高いイオン強度では徐放能を示さない。

【0049】

比較例2

澱粉粉末Aを市販コーン α 化澱粉（三和澱粉工業（株）製）とする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。市販コーン α 化澱粉の物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

市販コーン α 化澱粉では崩壊時間は3hr以上で、保水量も十分であるものの、ゲル押込み荷重が低いため全くといっていいほど徐放能がない。

【0050】

比較例3

澱粉粉末Aを市販ハイアミロースコーン α 化澱粉（三和澱粉工業（株）製）とする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。市販ハイアミロースコーン α 化澱粉の物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

市販ハイアミロースコーン α 化澱粉は崩壊時間が3hr以内であり、保水量も十分でなく全く徐放性を示さない。

【0051】

比較例4

澱粉粉末Aを市販ワキシコーン α 化澱粉（三和澱粉工業（株）製）とする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。市販ワキシコーン α 化澱粉の物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

市販ワキシコーン α 化澱粉は保水量は十分なものの崩壊時間が3hr以内であり全く徐放性を示さない。

【0052】

比較例5

澱粉粉末Aを市販部分 α 化澱粉（PCS、三和澱粉工業（株）製）とする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。PCSの物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

PCSは保水量が十分でなく崩壊時間が3hr以内であり全く徐放性を示さない。

【0053】

比較例6

澱粉粉末Aを市販部分 α 化澱粉（Starch1500）とする以外は実施例1と同様に操作して処方粉末の成型体の溶出試験を行った。Starch1500の物性を表1に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表2に示す。

Starch 1500 は保水量が十分でなく崩壊時間が 3 hr 以内であり全く徐放性を示さない。

【0054】

比較例 7

澱粉粉末 A を非澱粉系の市販徐放性基剤（HPMC 60SH、信越化学工業（株）製）とする以外は実施例 1 と同様に操作処方粉末の成型体の溶出試験を行った。HPMC 60SH の物性を表 1 に、処方粉末の成型体の溶出試験結果を表 2 に示す。

HPMC 60SH は崩壊時間、ゲル押込み荷重は十分であり、十分な徐放能、pH 依存性がなく良好であるものの、保水量が十分でなく高イオン強度下では十分水和できなくなり全く徐放性を示さないことがわかる。

【0055】

【表1】

試料	保水量(%)	崩壊時間 (hr)	ゲル押込み荷重 (g)	膨潤・溶解したアミロースとアミロペクチンの量 (%)	膨潤度 (cm ³ /g)	外殻薄膜構造
実施例1	1435	≥3	1100	43	33	あり
実施例2	1383	≥3	700	48	29	あり
実施例3	738	≥3	≥2000	72	5	あり
比較例1	606	≥3	200	91	2	なし
比較例2	1284	≥3	75	19	19	なし(薄片状)
比較例3	364	0.8	測定不能	22	5	なし(塊状)
比較例4	1046	2.8	測定不能	57	15.5	なし
比較例5	511	0.5	測定不能	2	8.6	あり
比較例6	356	0.3	測定不能	11	9	あり
比較例7	682	≥3	≥2000	—	—	—

【0056】

【表2】

試料	2hr後のAPAP溶出率(%)			5hr後のAPAP溶出率(%)		
	I液・ α アミラーゼ	II液・ α アミラーゼ	Mcilvaine・ α アミラーゼ	I液・ α アミラーゼ	II液・ α アミラーゼ	Mcilvaine・ α アミラーゼ
実施例1	39	39	33	66	70	62
実施例2	38	38	32	65	73	65
実施例3	38	46	43	61	71	65
比較例1	35	64	100	60	94	100
比較例2	81	81	100	90	100	100
比較例3	100	100	100	100	100	100
比較例4	100	100	100	100	100	100
比較例5	100	100	100	100	100	100
比較例6	100	100	100	100	100	100
比較例7	39	41	100	73	70	100

【0057】

【表 3】

試料	開始時のAPAP溶出率 (%)		2週間放置後のAPAP溶出率 (%)	
	II 液・ α 7ミラー [®] 2hr 後	II 液・ α 7ミラー [®] 5hr 後	II 液・ α 7ミラー [®] 2hr 後	II 液・ α 7ミラー [®] 5hr 後
実施例 1	39	70	42	70

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 活性成分の濃度コントロールを目的とする徐放性基剤としての澱粉粉末であって、主として医薬用途における徐放性製剤を製するに十分な徐放能を有し、pH安定性、経時安定性を確保した使用しやすい徐放性基剤であって、イオン強度の影響を受けないため用量ダンピングの問題がなく、正確な活性成分の制御が可能な新規な澱粉系の徐放性基剤を提供すること。

【解決手段】 保水量が700%以上、崩壊時間が3時間以上、ゲル押込み荷重が400g以上である澱粉粉末と1種以上の活性成分を含む組成物

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-273176
受付番号	50301150589
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 7月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 7月11日
-------	-------------

【書類名】 出願人名義変更届 (一般承継)
【提出日】 平成15年10月 7日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-273176
【承継人】
 【識別番号】 303046314
 【氏名又は名称】 旭化成ケミカルズ株式会社
 【代表者】 藤原 健嗣
【提出物件の目録】
 【物件名】 商業登記簿謄本 1
 【援用の表示】 平成03年特許願第046654号
 【物件名】 承継証明書 1
 【援用の表示】 平成03年特許願第046654号

特願 2003-273176

出願人履歴情報

識別番号

[000000033]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

名称変更

住所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏名

旭化成株式会社

特願 2 0 0 3 - 2 7 3 1 7 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 1 1 7 3 2 1 3]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 8 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

奈良県橿原市雲梯町 5 9 4 番地

氏 名

三和澱粉工業株式会社

特願 2 0 0 3 - 2 7 3 1 7 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 0 3 0 4 6 3 1 4]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

2 0 0 3 年 8 月 2 0 日

新規登録

東京都千代田区有楽町一丁目 1 番 2 号

旭化成ケミカルズ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.